

M1 : Chimie Pharmaceutique

UEM901 Bases moléculaires des interactions au sein du vivant

1^{ère} Session 2020-2021

Passage des barrières – Copie Rose

Question 1. Cours de Gilles Ponchel (sur 6 points)

En quoi consiste l'étape de préformulation mise en jeu au cours du développement préclinique ?

Question 2. Cours de Romain Perrier (sur 6 points)

En prenant l'exemple de la glycoprotéine P, montrez en quoi les transporteurs à cassettes liant l'ATP (ABC) participent aux phénomènes de résistances aux médicaments.

Interactions – Copie Bleue

Question 3. Cours de Tap Ha Duong (sur 6 points)

- En quoi consiste la technique de "docking moléculaire" ?
- Que cherche-t-on à optimiser dans un docking protéine-"petite molécule" ?
- Que cherche-t-on à optimiser avant tout dans un docking "protéine-protéine" ?

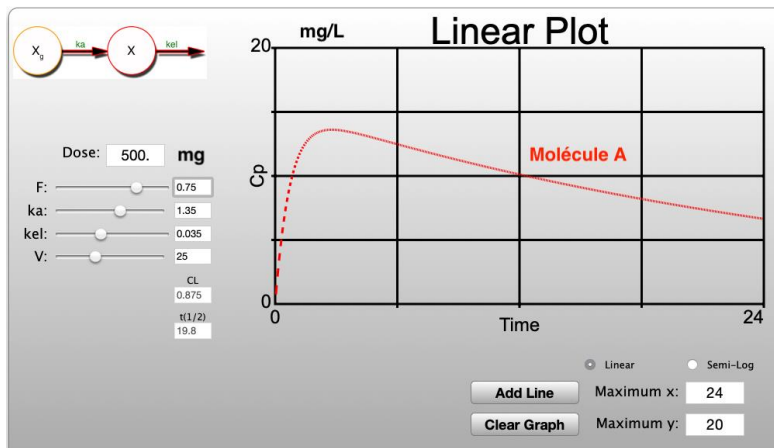
Question 4. Enseignement dirigé de Magalie Noiray (sur 4 points)

- Citez au moins deux étapes indispensables dans la mise en œuvre de techniques expérimentales in-vitro d'interactions.
- Quels sont les 3 niveaux d'analyse d'interactions moléculaires ?

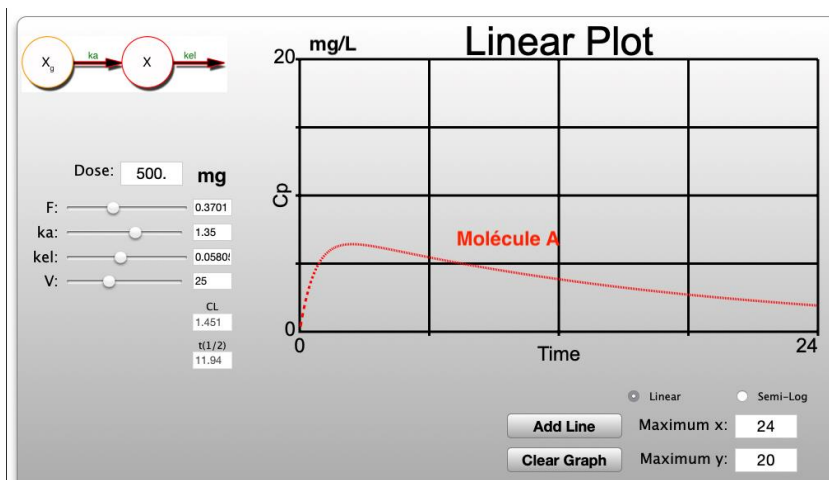
Aspects Moléculaires du métabolisme – Copie Blanche

Question 5. Cours de Angelo Paci et enseignement dirigé de Marie-Sophie Noël-Hudson (sur 6 points)

Une molécule **A** est administrée à la dose de 500 mg par voie orale. La courbe représentant l'évolution des concentrations en fonction du temps est la suivante :



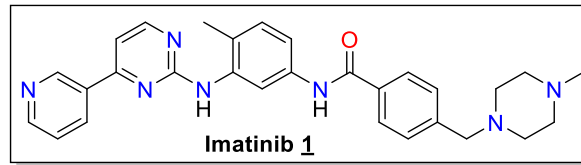
Une seconde molécule **B** est administrée en même temps que la molécule **A**. Dans ces conditions, la courbe de l'évolution des concentrations en **A** est la suivante :



- Quels paramètres pharmacocinétiques vous permettent de comparer ces 2 courbes ?
- Quel effet exerce la molécule **B** sur la molécule **A** ? par quel(s) mécanisme(s) éventuels ? Précisez les propriétés des molécules **A** et **B**.

Question 6. Cours de Kevin Hardonnière et Delphine Joseph (sur 12 points)

Un patient de 63 ans atteint d'une leucémie est traité par l'imatinib **1**. L'imatinib est un inhibiteur puissant de tyrosine kinase (TK) et plus particulièrement de la TK BCR-ABL.



En étudiant ses habitudes alimentaires, vous constatez que ce patient consomme régulièrement des infusions à base de millepertuis (Hypericum). L'action d'un extrait de cette boisson sur les cytochromes P450 a été étudiée dans un modèle de cellules hépatiques. Les résultats sont présentés dans la figure 1 ci-dessous.

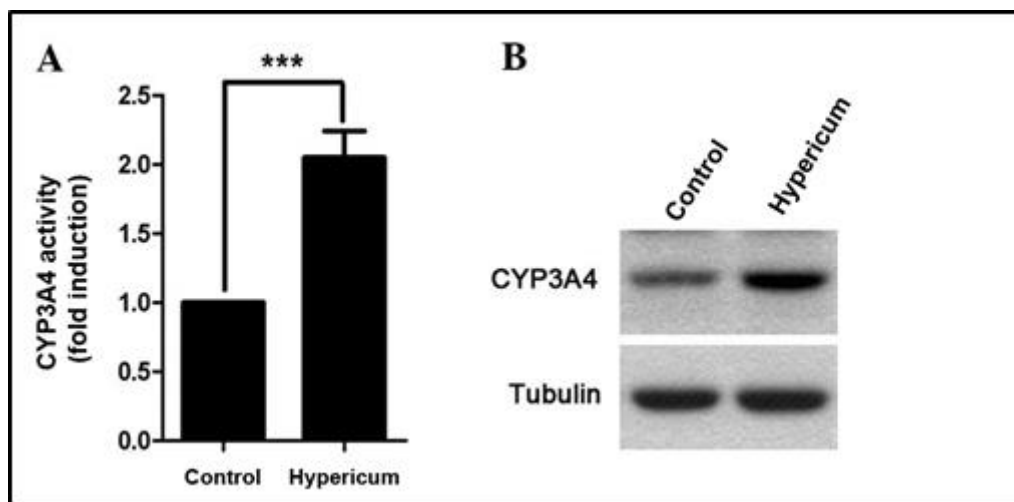


Figure 1. Effets d'un extrait d'infusion de millepertuis sur l'activité (A) et l'expression protéique (B) du CYP3A4 dans un modèle d'hépatocytes de rat en culture primaire.

- Rappelez la structure et le fonctionnement des cytochromes P450.
- Interprétez les résultats présentés dans la figure 1. Que pouvez-vous en conclure ?

La figure 2 résume le métabolisme de l'imatinib (page suivante).

- Indiquer, directement sur le schéma et dans l'étiquette prévue à cet effet, la réaction de métabolisation mise en jeu. Préciser, sur le schéma, la phase à laquelle appartient cette transformation.
- Proposer d'autres métabolisations de phase II possibles au départ du métabolite **5** et représenter les structures chimiques des composés correspondants.
- Sachant que l'imatinib est principalement métabolisé par le CYP3A4 en un métabolite inactif **2**, quelle pourrait être l'incidence d'une telle consommation de cette infusion sur la réponse au traitement de ce patient ? Justifiez.
- Dans un contexte plus général, rappelez comment le métabolisme est susceptible de moduler l'efficacité thérapeutique d'un médicament. Des schémas et des exemples pour illustrer vos propos seraient appréciés.

Figure 2. Métabolisme de l'imatinib

